

# DE SUIKER IS NIET ALLEEN MAAR VOOR DE KOFFIE

Frank van Wijck\*

**Nagebootst heparansulfaat is in staat groeifactoren in het wondgebied te beschermen als in dat gebied de matrix met zijn groeifactoren wordt bedreigd door eiwitafbrekende enzymen. Na dierexperimenteel onderzoek laat toepassing op enkele mensen zien dat ook bij hen succes wordt geboekt in de wondgenezing. Een multicenter trial moet meer bewijs gaan leveren.**

Voor de ontwikkeling van sommige innovaties heb je mensen nodig die bereid zijn hun hele hebben en houwen in de waagschaal te stellen. De Franse professor Denis Barritault is zo iemand. Barritault was tot aan zijn pensioen verbonden aan de Parijse Universiteit-12 als professor in de wondgenezing. Hij verdiende zijn voetsporen in de groeifactorresearch en staat bekend als de medeontdekker van de fibroblast groeifactor. Verder onderzoek wees uit dat nagenoeg alle groeifactoren door heparansulfaat worden beschermd en met dit inzicht kon voor het eerst worden verklaard dat gezond weefsel zichzelf in stand houdt doordat een delicate groeifactor-mix, die door het weefsel zelf wordt geproduceerd, in de matrix beschikbaar is om regeneratieve processen te sturen. In het wondgebied gaat dit vermogen verloren, omdat eiwitafbrekende enzymen (waaronder MMP's) die matrix met zijn groeifactoren vernietigen. Het is deze vinding van Barritault die ons op de vijftiende verdieping van het faculteitsgebouw van het Erasmus MC, het Universitair Medisch Centrum in Rotterdam brengt.

## ONGELOOF

Han van Neck is biochemicus en is verbonden aan de research unit plastische en reconstructieve chirurgie van het Erasmus MC. Hij werd gegrepen door de opmerking van hoogleraar Steven Hovius dat misschien wel een derde van de patiënten die na een operatie met klachten terugkeren op de poli verklevingen hebben ontwikkeld. "Dit zette me aan het denken over wondgenezing en over het feit dat deze niet plaatsvindt met het oorspronkelijke type 1

collageen, maar met littekenweefsel collageen, type 3", vertelt hij. "Dit heeft volledig andere eigenschappen: het geeft de verkeerde extracellulaire matrix en daardoor ook de verkeerde celinflux en dat verklaart waarom littekenweefsel er uitziet zoals we dat kennen. Soms is dat alleen maar ontstierend, maar in andere gevallen, zoals bij brandwonden, kan het ook de huidfunctie hinderen. De vorming van littekenweefsel voorkomen zou dus veel beter zijn. En omdat dit precies is waarmee Barritault zich bezighield, reisde ik vier jaar geleden af naar Parijs om zijn verhaal aan te horen. En hoewel ik terugkwam met het idee "Dit kán gewoon niet", begin ik er inmiddels beduidend anders over te denken."

## VERLIES VAN GROEIFACTOREN

Om Barritaults idee te kunnen begrijpen, is enige achtergrond nodig. We weten allemaal dat in ons lichaam iedere dag cellen doodgaan. Deze worden vervangen door identieke nieuwe cellen. De informatie die voor dit proces nodig is, is beschikbaar in de structuur rond de cellen: de extracellulaire matrix.

grote hoeveelheden eiwitafbrekende enzymen te produceren. Deze enzymen klieven de matrix en verwoesten de heparansulfaten, waardoor ook de groeifactoren verloren gaan. Is de persoon in kwestie gezond, dan is herstel mogelijk door littekenweefsel fibroblasten naar het wondgebied te brengen. Evolutionair gezien een snelle oplossing, maar een mooi resultaat levert het niet op.

Van Neck vertelt: "Barritault had een prachtige brainwave: als je de suikerachtige eiwitten kunt behouden die als haakjes functioneren waaraan de groeifactoren zich kunnen vasthouden, dan blijven die lokale groeifactoren ook behouden, waardoor de verloren gegane weefselstructuur kan terugkeren." Het gevolg was de ReGeneraTing Aegents, RGTA. Van Neck legt uit: "Het natuurlijke, suikerachtige kapstokhaakje dat in de matrix de groeifactoren behoudt, is heparansulfaat. Zoals gezegd wordt dit in het wondgebied vernietigd door enzymen. RGTA is een nagebouwde versie van heparansulfaat, chemisch anders, maar stabiel en met dezelfde werking. En het mooie is dat wanneer je het in het lichaam

## "Dit kán gewoon niet"

Hierin zitten suikerachtige stoffen: heparansulfaten. Aan deze heparansulfaten kunnen de groeifactoren aanhaken die het lichaam zelf maakt. Dit gaat goed totdat op wat voor manier dan ook (bijvoorbeeld door veroudering, ontsteking, verwonding of chirurgie) stress optreedt. Het weefsel in het aangedane gebied reageert hier namelijk op door in

brengt, het zich uitsluitend begeeft naar die plaats in het lichaam waar de matrix weg is en dus geen heparansulfaat meer zit. Het hecht zich dus alleen op het wondgebied, precies waar het moet zijn en nergens anders. Sinds begin deze eeuw is in tientallen wetenschappelijke studies aangetoond dat dit inderdaad zo werkt."

## DE SCEPSIS VOORBIJ

Van Necks aanvankelijke scepsis verdween toen hij dierexperimenteel onderzoek zag met een rat waarbij een stukje van het schedelbot was verwijderd. “Het idee dat bot dat weg is niet meer terugkomt, is aan herziening toe”, zegt hij, “want met toepassing van RGTA ging dat bot dus wel degelijk weer aangroeien.” Ook een brandwondentest met ratten leidde tot opmerkelijk goed resultaat: de productie van type 3 collageen – littekenweefsel dus – nam af na toepassing van RGTA, omdat het lichaam weer type 1 collageen in het wondgebied ging produceren. Bij ratten waarbij een op een decubitus gelijkende wond werd gecreëerd, bleek dat de huid van RTGA-dieren na veertien dagen veertig procent sterker was dan de huid van controledieren en dat dit effect ook blijvend was. Ook de granulatie en de immuunrespons verbeterden.

Eind 2007 kreeg Van Neck van de medisch-ethische commissie in het Erasmus MC toestemming om RGTA ook bij mensen te gaan toepassen. Een trial was geboren. Maar omdat patiënten hiervoor tweemaal per week naar het ziekenhuis moesten komen, was het moeilijk aan voldoende patiëntenaantallen te komen. Inzet van Thuiszorg Rotterdam bleek slechts van beperkte meerwaarde. Duidelijk was dat de trial een multicenter trial moest worden wilde Van Neck binnen redelijke tijd met resultaten kunnen komen.

## EEN MARKTKLAAR PRODUCT

Ondertussen deed zich het feit voor dat Barritault een CE-merk kreeg voor zijn vinding. RGTA doet zelf niets, maar faciliteert alleen actie in het wondgebied. Het is daarom een medisch hulpmiddel. En dit betekende, zoals bij alle medische hulpmiddelen, dat Barritault niet de werking hoefde te laten toetsen alvorens het op de markt te kunnen brengen, maar alleen de veiligheid. Aldus geschiedde en de inmiddels gepensioneerde Barritault zette vanuit zijn huis het bedrijfje OTR3 op om het product onder de naam Caciqliq20 op de markt te brengen. “Het rond krijgen van de financie-

ring was voor Barritault bepaald geen sinecure”, vertelt Van Neck. “Je moet niet vergeten dat Caciqliq20 is ontwikkeld in de jaren negentig, bij uitstek de tijd van de groeifactoren, waarin Barritault zelf nota bene pionier was. In heparansulfaat geloofde in die tijd niemand. “De suiker is voor de koffie”, kreeg hij te horen toen hij financiering vroeg voor een patent.” Daarom regelde Barritault deze financiering zelf en lopen in zijn directe woonomgeving tientallen kleine aandeelhouders rond, die de sympathieke professor zijn succes gunnen.

## RESULTATEN BOVEN VERWACHTING

De goedkeuring van Caciqliq20 als medisch hulpmiddel was belangrijk, omdat dit betekende dat het ook buiten de trial kon worden toegepast op patiënten. Van Neck vertelt: “De eerste die zich bij me meldde, was wondverpleegkundige Ronald Lau van Healing Wounds and Tender Care, die het product op een Frans congres had gezien. Ook hij geloofde er eigenlijk niets van. Gelukkig maar, want ik heb niets aan gelovers. Ik bedrijf wetenschap. Lau paste Caciqliq20 toe op een patiënt met eindstadium diabetes en een voetwond die niet granuleerde. Toepassing van Caciqliq20 bracht die granulatie meteen op gang en al snel was de wond gesloten.”

Andere succesverhalen volgden, bijvoorbeeld een patiënte met een veneuze ulcus op het been die al drie jaar geen genezingstendens vertoonde. Caciqliq20 bracht het wondgebied weer tot leven. Of een patiënte met basaliomen op de hoofdhuid die na bestralingen geen herstelactiviteit meer vertoonden. Na behandeling met Caciqliq20 zijn de wonden genezen en kan de patiënte weer haar pruik dragen.

“Stuk voor stuk prachtige verhalen”, zegt Van Neck. “En stuk voor stuk lijken ze te mooi om waar te zijn, maar toch is het zo. En de toepassing van Caciqliq20 is nog heel simpel ook. Je moet twee keer per week de wond heel goed schoonmaken en dan gedurende vijf minuten een

gaasje met de vloeistof Caciqliq20 op het wondgebied leggen. Daarna ga je gewoon verder met de gangbare wondbehandeling. Je moet alleen geen zilver of zinkzalf gebruiken, omdat die producten de zwak negatieve lading van RGTA neutraliseren en dan werkt het niet meer.”

## DE TRIAL LOOPT

Maar met individuele patiëntverhalen komt de wetenschap niet verder. Gelukkig voor Van Neck is de belangstelling van ziekenhuizen groot om deel te nemen aan de multicenter trial met Caciqliq20. Zeker na de komst van studente Joline Zuidema, die meehelpt met deze dubbelblinde en placebogecontroleerde studie. De bedoeling is honderd wondpatiënten te includeren, van wie vijftig worden behandeld met het nieuwe middel en vijftig met fysiologisch zout. Het Fonds Nuts Ohra financiert de meerkosten die ziekenhuizen moeten maken om het product in de trial te kunnen gebruiken. “Inmiddels zitten bijna veertig patiënten in de trial”, vertelt Van Neck. “Heel snel gaat het dus niet, maar gelukkig melden zich nog steeds ziekenhuizen aan die graag willen meedoen.”

Op de vraag of dit product nu echt het ei van Columbus is wil Van Neck niet vooruitlopen. “Maar we hebben inmiddels wel resultaten gezien bij patiënten bij wie door de artsen en verpleegkundigen weinig tot niets meer werd verwacht”, voegt hij hieraan toe. “Op het oog lijkt het misschien een onverklaarbaar wondermiddel, maar er zit wel degelijk een goed en begrijpelijk biologisch concept achter. In tegenstelling tot veel wondproducten is de wetenschappelijke onderbouwing uitstekend. En de toepassing is geen pappen en nathouden in het wondgebied, maar het probleem aanpakken bij de wortel.”

Als de trial afgerond is en de gegevens naar buiten komen, zullen we weten of die financier gelijk had met zijn bewering dat suiker alleen voor de koffie is. Zoals het er nu naar uitziet, lijkt die suiker ook in het wondgebied een belangrijke functie te hebben.